

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-76440

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)4月18日

C 07 C 65/32

7144-4H

A 61 K 31/165

7330-4C

31/19

7330-4C

31/235

7330-4C

31/335

ADV

31/655

7252-4C

C 07 C 69/78

7055-4H

103/76

7144-4H

103/84

7144-4H

105/00

8318-4H

107/06

8318-4H

C 07 D 303/38

6640-4C

303/40

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全 10 頁)

⑥ 発明の名称 安息香酸誘導体

⑦ 特 願 昭59-197089

⑧ 出 願 昭59(1984)9月19日

⑨ 発 明 者 首 藤 紘 一 東京都目黒区東山2丁目25 三宿住宅6-102

⑩ 出 願 人 首 藤 紘 一 東京都目黒区東山2丁目25 三宿住宅6-102

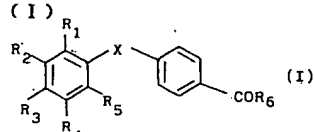
⑪ 代 理 人 弁理士 砂川 五郎 外1名

## 明 示 書

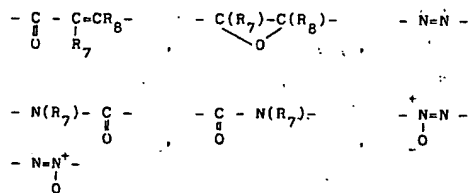
1. 発明の名称 安息香酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)

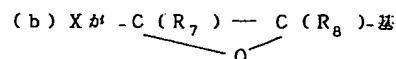
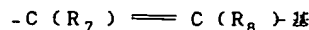


式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , 及び  $R_5$  は水素原子、低級アルキルを示し、またそれらの隣接する2つのものは両者が一緒になって5~8員環のシクロアルキル基を形成することができるが、全部のものが同時に水素原子であってはならず、 $R_6$  は水酸基、低級アルコキシ基、 $-NR_7R_8$  基(式中  $R_7$  と  $R_8$  は水素原子又は低級アルキル基を示す)を意味し、 $X$  は

(式中  $R_7$  と  $R_8$  は水素原子又は低級アルキル

基を示す)を意味する、で示される安息香酸誘導体

(2) (a) 一般式(I)の基  $X$  が  $-CO-C(R_6)=C(R_8)-$  基を示す化合物を対応するアセトフェノン誘導体とテレフタルアルデヒド酸エステル又はその誘導体とを塩基の存在下縮合させることにより、

を示す化合物を対応する  $X$  基が

を示す化合物をエポキシ化剤を用いて酸化することにより

(c)  $X$  が  $-N=N-$  基である化合物は対応するアニリンの誘導体を酸触媒の存在又は非存在下でパラニトロ安息香酸エステルと縮合することにより

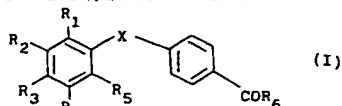
(d)  $X$  が  $-N(O)=N-$  基または  $-N=N(O)-$  基である化合物は対応するフェニルヒドロキシアミンとパラニトロ安息香酸又はその誘導体とを(c)項におけると同様に縮合させることにより

(e) Xが $-N=N(O)-$ 基または $-N(O)=N-$ 基である化合物を対応するニトロソベンゼン誘導体とパラヒドロキシアミノ安息香酸又はその誘導体と(c)項におけると同様に縮合させることにより

(f) Xが $-N(R_7)-C(O)-$ 基である化合物は対応するアニリン誘導体をテレフタル酸の反応性誘導体(酸ハロゲン酸又はエステル等)でアシル化することにより

(g) Xが $-C(O)-N(R_7)-$ である化合物はパラアミノ安息香酸又はその誘導体を、対応する安息香酸の反応性誘導体(酸ハロゲン酸又はエステル等)で常法によりアシル化することにより製造し、

その様にして得られた化合物を所望により加水分解することを特徴とする一般式(I)



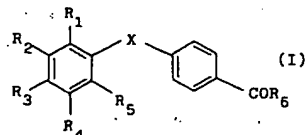
(式中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 及びXは上記の意味を有する)で示される安息香酸誘導体の製造方法

- 3 -

で示される安息香酸誘導体等が薬理学的に価値有る化合物であつて、良性又は悪性の腫瘍の局所的又は全身の治療並びに上記疾患の予防に使用できることが報告されている。それら化合物は、また、にきび、かいせん、その他の肥厚するか又は病理的に変化した角化を伴う皮膚病やアレルギーや炎症性疾患の全身の又は局所の治療に適している。

発明の構成：

いま、一般式(I)



式中 $R_1, R_2, R_3, R_4$ 及び $R_5$ は水素原子、低中級アルキルを示し、またそれらの隣接する2つのものは両者が一緒になって5~8員環のシクロアルキル基を形成することができるが、全部のものが同時に水素原子であつてはならず、 $R_6$ は水酸基、低級アルコキシ基、 $-NR_7R_8$ 基(式中 $R_7$ と $R_8$ とは水素原子又は低級アルキル基を示す)をそしてXは

(3) 一般式(I)で示される安息香酸誘導体を含有することを特徴とする癌細胞株に白血病細胞の分化誘導剤

### 3. 発明の詳細な説明

発明の目的：

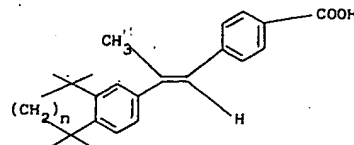
この発明は医薬として有用な新規な有機化合物を開発し治療に提供しようとするものである。

従来技術：

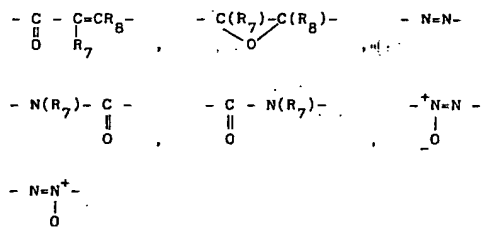
癌治療は外科的療法と直接又は間接に癌細胞を死滅させる化学療法とに大別することができるが、更に第3の方法として癌細胞の分化を促し脱癌させる、という興味深い方法が見出されている。[

(a) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77 2936 (1980) (b) J.Med.Chem. 25 1269 (1982), Blood, 62 709 (1983). (c) 細胞工学 2 No.12 (1983). (d) THE RECIDOIDS Vol.1-2, M.B.Sporn et al ACADEMIC PRESS 1984参照]

ビタミンA酸や上記参考文献(d)並びにドイツ特許公開公報 28 54 354 により式



- 4 -



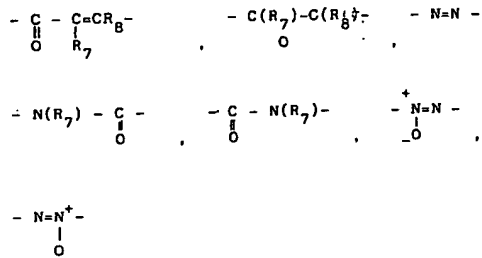
を意味する、で示される安息香酸誘導体が癌細胞株に白血病細胞の分化を形態的及び機能的に促進させる化合物であつて、上記の第3の方法による癌治療に使用出来ることがわかった。

即ち、本発明の化合物について、ヒト急性前骨髄性白血病HL60細胞を用いて顆粒球への分化を核の形態及びニトロブルーテラゾリウム(NBT)の還元能によって判定する癌細胞の分化誘導試験を行ったが、その方法は以下のとおりである。HL-60細胞を5%牛胎児血清を含むRPMI 1640培地にて継代培養し、対数増殖期の細胞が細胞数 $3 \times 10^4$  / mlとなるように同上培地で希釈調製し、次いで所定の濃度の被験薬物を加え、5日間培養後に細胞を固定し、Wright-Giemsa染色を

行い、核の形態を判定する。

また、同様の処理によって得た細胞を遠心分離し一定細胞数になるように5%血清を含むRPMI-1640培養地で希釈し、200000のTPAを加え、0.1%のNB-Tの存在下に20分37°Cで培養する。次いで黒く着色した細胞を顕微鏡計数し、NB-T還元能のある細胞の割合を算出する。

本発明の化合物はX基により、安息香酸とアルキル置換フェニール基とが結合されていることを特徴としている。その際X基が



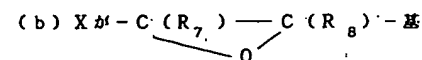
であって、 $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_4$  としては特に中程度の大きさを有するものが有利で、殊にイソプロピル基、ブチル基、シクロペンチル基のもの及び  $\text{R}_3$  及び

$\text{R}_4$  が一緒になって、5又は6員環状アルキル基であるものが良い。これに反して  $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_4$  が共に、水素原子のものには殆ど効果が認められない。

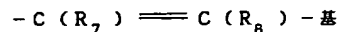
$\text{R}_7$  及び  $\text{R}_8$  としては水素原子、メチル基が特に有効である。そうして、 $\text{R}_6$  は水酸基及びメトキシ基がよい。

本発明の一般式(I)で示される化合物は

(a) 一般式(I)の基Xが  $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}_7)-\text{C}(\text{R}_8)-$  基を示す化合物を対応するアセトフェノン誘導体とテレフタルアルデヒド酸エステル又はその誘導体とを塩基の存在下縮合させることにより、



を示す化合物を対応するX基が



を示す化合物をエポキシ化剤を用いて酸化することにより

(c) Xが  $-\text{N}=\text{N}-$  基である化合物は対応するアニリンの誘導体と酸触媒の存在又は非存在下でパラニトロソ安息香酸と縮合することにより

(d) Xが  $-\text{N}(\text{O})=\text{N}-$  基または  $-\text{N}=\text{N}(\text{O})-$  基である化合物は

対応するフェニルヒドロキシアミンとパラニトロソ安息香酸又はその誘導体とを(c)項におけると同様に縮合させることにより

(e) Xが  $-\text{N}=\text{N}(\text{O})-$  基または  $-\text{N}(\text{O})=\text{N}-$  基である化合物は対応するニトロソベンゼン誘導体とパラヒドロキシアミノ安息香酸又はその誘導体と(c)項におけると同様に縮合させることにより

(f) Xが  $-\text{N}(\text{R}_7)-\text{C}(\text{O})-$  基である化合物は対応するアニリン誘導体をテレフタル酸の反応性誘導体(酸ハロゲン酸又はエステル等)でアシル化することにより

(g) Xが  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_7)-$  である化合物はパラアミノ安息香酸又はその誘導体を、対応する安息香酸の反応性誘導体(酸ハロゲン又はエステル等)で常法によりアシル化することにより、製造し、その様にして得られた化合物を所望により加水分解することにより製造することができる。

本発明の化合物(表1)につき前述のような方法

により分化誘導試験を試みたところ、それら化合物の活性の発現は何れも  $10^{-6}$  モル以下の濃度である。その中、特に強力なものは例えば第1表中、化合物No. 1, 2, 8, 9, 10, 11, 30, 34, 35, 39, 50, 55, 58, 60, 62等である(表2参照)。

#### 実施例 1

176mg(1mmol)のp-tert. -ブチルアセトフェノンと164mg(1mmol)のテレフタルアルデヒド酸メチルエステルとを8mlのエタノールに溶かし、1N苛性ソーダ10mlを加えて一晩室温で攪拌する。反応終了後、反応液を稀塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。抽出液をpHが7になるまで水で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水、溶媒を留去して(I)式( $\text{R}_3 = \text{t-ブチル}$ ;  $\text{X} = \text{COCH}_2\text{CH}_2-$ ;  $\text{R}_6 = \text{OH}$ )なる目的化合物を得る。融点  $245 \sim 248^\circ\text{C}$

(収率75.2%)

分析結果  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$

計算値(%) C; 77.90, H; 6.54

実験値(%) C; 77.62, H; 6.43

上記の様にして得られたカルボン酸にメタノール中でジアゾメタンのエーテル溶液を加えることにより、メチルエステルが定量的に得られた。

融点 119~120.5°C

#### 実施例 2

100mg (0.287mmol)のp-[ (E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフテル)エチニル]安息香酸メチルエステルを5mlのクロロホルムに溶かし、50mg (0.289 mmol)のm-クロル過安息香酸をクロロホルムに溶かした溶液に加えて2時間還流する。原料消失後、反応液を冷却して不溶物を濾去し、1N炭酸ソーダ水溶液、1N重炭酸ソーダ水溶液及び飽和食塩水で順次洗った後、無水硫酸ソーダで脱水し溶媒を留去すれば、エポキシ体(I)式( $R_3$ と $R_4$ は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ でXは $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $R_6=\text{OCH}_3$ )が得られる。融点163~166°C

(収率92.0%)

このエポキシ体(エステル)をエタノール中1N

苛性ソーダで加水分解し塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去し酢酸エチルから再結することにより対応するカルボン酸を得た。

融点 215~216°C

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$  として

計算値(%) C; 78.82、H; 7.48

実験値(%) C; 79.03、H; 7.74

#### 実施例 3

5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリン(1.2g)を、硫酸中で硝酸-硫酸によりニトロ化することにより、2-ニトロ誘導体を得た。mp. 71~72°C (0.9g、メタノールから再結晶)。このニトロ体をアルコール中Pd-Cを触媒として接触還元し、2-アミノ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリンを得た。mp. 72~73°C (ヘキサンから再結晶)。

このアミノ体(0.2g)を酢酸(10ml)に溶かし、トリクロル酢酸(0.1g)を加え、小過剰の

- 11 -

4-ニトロソ安息香酸メチルエステルを混合し、室温下2時間放置する。メタノールを留去し、メタノールから再結晶することにより、融点118.5~119.5°Cのアゾ化合物( $R_3$ 、 $R_4$ は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $R_6=\text{OCH}_3$ 、Xは $-\text{N}=\text{N}-$ )0.32gを得る。

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

計算値 C; 75.40、H; 7.48、N; 7.99

実験値 C; 75.28、H; 7.29、N; 7.81

上記のアゾ化合物をメタノール中、1Nの苛性ソーダで加水分解し、例2と同様に、あと処理することにより対応するカルボン酸を得ることが出来た。融点287~288°C。

#### 実施例 4

実施例3で得られたニトロ体(100mg)を、含水テトラヒドロフラン(30ml)に溶かし、アルミニウムアマルガム(アルミホイル300mgと $\text{HgCl}_2$ 5%水溶液30mlから作る)により還元し、対応するヒドロキシルアミン誘導体を得る。これを精製することなしに、少過剰のp-ニトロソ安息香酸メチルエステルと反応させて、アゾキシ誘導体

- 12 -

( $R_3$ 、 $R_4$ は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $R_6=\text{OCH}_3$ 、Xは $-\text{N}=\text{N}(\text{O})-$ )を得る。mp. 114~115°C (ヘキサンから再結晶)。MASS:  $M^+ = 366$

#### 実施例 5

実施例3によりえられた2-アミノ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリン(1mmol)を、テレフタル酸クロリドモノメチルエステル(1.1mmol)とをピリジン中室温で反応させる、定量的収率で、一般式(I) ( $R_3$ 、 $R_4$ は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、Xは $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $R_6=\text{OCH}_3$ )で示される化合物が得られた。

融点211~212°C (メチレンクロリドヘキサンから再結晶)。

このものをメタノールに溶かし、1N苛性ソーダにより室温で2時間反応させ、稀塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結し、mp. 205.5~206.5°Cの(I)式中( $R_3$ 、 $R_4$ は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、Xは

- 13 -

- 300 -

- 14 -

BEST AVAILABLE COPY

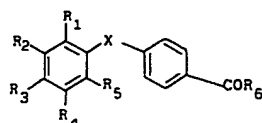
-NH-CO-,  $R_6 = OH$ ) で示されるテレフタル酸アミド誘導体を得た。

#### 実施例 6

3, 4-ジエチル安息香酸クロリド (1.1mmol) を 4-アミノ安息香酸メチルエステル (1mmol) と無水ピリジン 10ml 中、室温で 5 時間反応させる。水を加えてクロロホルムで抽出し、稀塩酸、ついで水で洗いクロロホルムを留去する。生成物をメタノールから再結晶し、(I) 式 ( $R_3, R_4 = Et, X = -CO-NH-, R_6 = OCH_3$ ) mp. 162~165°C を得る。収率定量的。

同様にして多数の化合物が合成されたが、その中 No. 1~67 (上記実施例のものも含む) の化合物が第一表に一括表示されている。表中合成法の欄の a) - g) の記号はそれぞれ特許請求の範囲 1 中に記載の合成方法 a) - g) がそれら化合物の合成に使用されたことを示すものである。

表 1



No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X	Anal	mp	合成法
1	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	$\begin{array}{c} \text{C-CH} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	202.5-203.5	b	
2	H	H	$\begin{array}{c} \text{-(CH}_3\text{)}_2\text{CCH}_2 \\   \\ \text{-(CH}_3\text{)}_2\text{CCH}_2 \end{array}$	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	137.5-139	b	
3	H	H	1-Pr	1-Pr	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	112-113	b
4	H	H	Et	Et	H	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	146-148	b
5	H	Et	Et	H	H	OH	$\begin{array}{c} \text{C-CH=CH} \\   \quad   \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	178.5-180	a
6	H	1-Pr	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	197.5-199	a
7	tBu	H	H	tBu	H	OH	"	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	215-216	a
8	H	tBu	H	tBu	H	OH	"	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	202-203.5	a
9	H	H	tBu	H	H	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	245-246	a
10	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	119-120.5	a
11	H	H	$\begin{array}{c} \text{-(CH}_3\text{)}_2\text{CCH}_2 \\   \\ \text{-(CH}_3\text{)}_2\text{CCH}_2 \end{array}$	H	OH	"	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	203-204	a	
12	"	"	"	"	O-n-Bu	"	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	128-129.5	a	
13	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	93.5-94	a	
14	"	"	"	"	NH <sub>2</sub>	"	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N	208.5-209	a	
15	H	Et	Et	H	H	OH	$\begin{array}{c} \text{-NH-C} \\   \quad    \\ \text{O} \end{array}$	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	259.5-260.5	f
16	H	H	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	> 300	f
17	H	1-Pr	H	H	H	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	103.5-105	f
18	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	104-106	f
19	1-Pr	H	H	H	H	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	269.5-271	f
20	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	165.5-167.5	f
21	H	tBu	H	H	H	OH	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	Amorph	f
22	1-Pr	H	H	H	1-Pr	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	> 300	f
23	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	292-293	f
24	1-Pr	H	H	1-Pr	H	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	230-231.5	f
25	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	183-184.5	f
26	1-Pr	H	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	244.5-246	f
27	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	165-166.5	f
28	H	1-Pr	H	1-Pr	H	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	256.5-258.5	f
29	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	151-152	f
30	H	1-Pr	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	220.5-221.5	f
31	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	137.5-138	f

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X	Anal	mp	合致法
32	H	cyclo hexyl-	H	H	H	OH	$\text{-NH-C-}$ $\text{O}$	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	237-237.5	f
33	"	"	"	"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	157-158	f
34	H	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$ $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	211-212	f
35	H	H	"	"	H	OH	"	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	205.5-206.5	f
36	H	H	Et	Et	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	122-123	f
37	H	H	tBu	H	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	182-183	f
38	"	"	1-Pr	"	"	"	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	200-202	f
39	H	H	H	tBu	H	"	"	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	143.5-145	f
40	"	"	"	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	"	"	"	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	Amorph	f
41	H	Et	H	H	H	OH	$\text{-N=N-}$	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	191.5-192	c
42	H	H	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	266.5-268.5	c
43	H	1-Pr	H	H	H	OH	"	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	186.5-188.5	c
44	1-Pr	H	H	H	H	OH	"	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	195.5-197	c
45	H	tBu	H	H	H	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	245-246	c
46	1-Pr	H	H	H	1-Pr	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Amorph	c
47	1-Pr	H	H	1-Pr	H	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	192.5-193	c
48	1-Pr	H	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	206-208	c
49	H	1-Pr	H	1-Pr	H	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	201-203	c
50	H	1-Pr	1-Pr	H	H	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	230.5-232	c
51	H	cyclo hexyl-	H	H	H	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	248-248.5	c
52	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	115-116.5	c
53	"	"	"	"	"	OH	"	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	191-193.5	c
54	H	H	1-Pr	H	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	91.5-92	c
55	H	H	Et	Et	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	44-44.5	c
56	"	"	"	"	"	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	215-216	c
57	H	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$ $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$	"	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	118.5-119.5	c
58	"	"	"	"	"	OH	"	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	287-288	c
59	H	H	H	tBu	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	104-105	c
60	H	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$ $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$	"	H	OCH <sub>3</sub>	$\text{-C-CH-}$ $\text{H O}$	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	163-166	b
61	"	"	"	"	"	OH	"	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	215-216	b
62	H	H	H	tBu	H	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	199-200.5	b
63	H	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$ $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2$	"	H	OCH <sub>3</sub>	$\text{-N=N-}$ $\text{O}^-$	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	114-115	d,e

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X	Anal	mp	合致法
64	H	H	$-(CH_3)_2CCH_2$ $-(CH_3)_2CCH_2$		H	OCH <sub>3</sub>	$-N-CO-$ $ $ CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub>	117-118	f
65	H	H	Et	Et	H	OCH <sub>3</sub>	-CO-NH-	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	162-165	g
66	H	H	tBu	tBu	H	OH	$-CH-CH-$ $\diagdown \quad \diagup$ O	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	207-207.5	b
67	H	H	$-(CH_3)_2CCH_2$ $-(CH_3)_2CCH_2$		H	OCH <sub>3</sub>	-CO-NH-	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	206-207	g



表 2

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X	濃度 (M)	骨髄成 (%)	骨髄成 純骨髄成 (%)	骨髄成 (%)	NBT 還元能 (%)
コントロール							-	98	2	0	1
H	H	tBu	H	H	OH	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}=\text{CH}- \\   \\ \text{O} \end{array}$	10 <sup>-9</sup>	45	48	6	68
H	Et	Et	H	H	OCH <sub>3</sub>	"	10 <sup>-8</sup>	38	54	8	72
H	$\begin{array}{c} -(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2 \\   \\ -(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2 \end{array}$		H	H	OH	"	10 <sup>-10</sup>	2	86	12	95
H	"		H	H	OCH <sub>3</sub>	"	10 <sup>-9</sup>	5	91	4	97
H	tBu	H	tBu	H	OH	"	10 <sup>-10</sup>	2	82	16	95
H	tBu	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{O} \end{array}$	10 <sup>-8</sup>	20	69	9	70
H	$\begin{array}{c} -(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2 \\   \\ -(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2 \end{array}$		H	H	OCH <sub>3</sub>	"	10 <sup>-8</sup>	19	63	18	78
"	"		"	"	"	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	10 <sup>-8</sup>	12	79	9	81
"	"		"	"	"	-N=N-	10 <sup>-9</sup>	41	49	10	60
H	1-Pr	1-Pr	H	H	OH	"	10 <sup>-8</sup>	39	50	11	55
H	$\begin{array}{c} -(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2 \\   \\ -(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2 \end{array}$		H	H	OH	$\begin{array}{c} \text{N}=\text{N}- \\   \\ \text{O} \end{array}$	10 <sup>-8</sup>	40	53	7	70
"	"		"	"	"	-NH-CO-	10 <sup>-10</sup>	3	78	19	98
"	"		"	"	OCH <sub>3</sub>	"	10 <sup>-9</sup>	3	85	12	97
H	1-Pr	1-Pr	H	H	OH	"	10 <sup>-8</sup>	7	82	11	90

手 続 補 正 書

昭和59年10月24日

特許庁長官 志賀 学殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第197089号

2. 発明の名称

安息香酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係：特許出願人

住所 東京都目黒区東山2-25 三宿住宅6-102

氏名 首藤 紘一

4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

電話 (402) 9088

氏名 弁理士(6334)砂川 五郎

住所 同 所

氏名 弁理士(6403)砂川 萬里

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

明細書の添付の表1第3頁目の末行に次記一行を加入する。

「68 H H // // H OH // C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> 256-257 g」